

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-10875

(43) 公開日 平成7年(1995)1月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 4 A			
A 6 1 K 31/435	AAK			
	AAM			
	ABE			
	ABN			

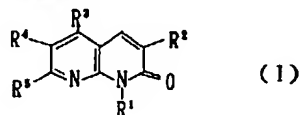
審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-172024	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成5年(1993)6月21日	(72) 発明者	松浦 昭宏 静岡県焼津市岡当目10番地 サッポロビール株式会社医薬開発研究所内
		(72) 発明者	芦沢 直樹 静岡県焼津市岡当目10番地 サッポロビール株式会社医薬開発研究所内
		(72) 発明者	清水 千賀子 静岡県焼津市岡当目10番地 サッポロビール株式会社医薬開発研究所内
		(74) 代理人	弁理士 高島 一
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式(1)で表される1,8-ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤。



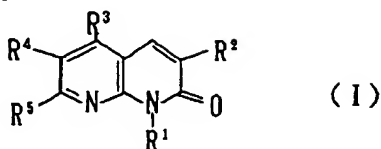
(式中、R¹ は水素原子、置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基；R² 水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基；R³、R⁴ およびR⁵ はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基を示す。)

【効果】 選択的ホスホジエステラーゼIV阻害作用により気管支喘息症、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、各種炎症、肥満症および心不全症等の疾患の予防や治療的処置のための薬剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中、R¹ は水素原子、置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基；R² は水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基；R³, R⁴ およびR⁵ はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基を示す。)で表される物質またはその医薬的に許容される塩を含有する選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤。

【請求項2】 置換または非置換のアルキル基およびアルケニル基上の置換基が、ハロゲン原子、シクロアルキル基、水酸基、アセトキシ基、アルコキシ基、オキシ基またはハロゲン原子等で置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤。

【請求項3】 R¹ がハロゲン原子、アリール基およびアセトキシ基等で置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基であり、R² が水素原子または水酸基、アセトキシ基、オキシ基等で置換されていてもよいアルキル基である請求項1記載の選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤。

【請求項4】 気管支喘息症、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、各種炎症、肥満症および心不全等の疾患の予防および治療に有用である請求項1記載の選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤に関し、詳しくは1, 8-ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩を含有する選択的ホスホジエステラーゼIV(PDE IV)阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPやcGMPは、ホスホジエステラーゼ(PDE)により分解され不活性化す。PDEは生体内の組織に広く分布し、PDE阻害剤は該PDEを阻害することにより細胞内のcAMPやcGMPの濃度を上昇させ、種々の薬理作用をもたらすことが知られている。例えば血管平滑筋や気管支平滑筋においては弛緩作用、心臓においては陽性変力および変時作用を引き起こす。また、中枢においてはcAMP増加に伴う中枢機能の調整、すなわち抗うつ作用、記憶・学習機能改善作用を有する。そのほかに血小板においては凝集抑制、炎症細胞におい

ては活性化抑制作用を、また脂肪組織においては脂肪分解作用を示す[C.D.Nicholson et al., Trends in Pharmacol., 12, 19 (1991)]。

【0003】したがって、PDEを阻害する薬剤は種々の疾病、すなわち気管支喘息症、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、各種炎症、肥満症および心不全などの治療薬として有効であると考えられている。

【0004】テオフィリンは代表的なPDE阻害剤として従来より喘息症の治療に用いられてきた。しかし、本薬のPDE阻害作用が非特異的なために、気管支平滑筋弛緩作用以外に強心作用や中枢作用を有し、そのため副作用が常に問題とされている。そこで、PDEのアイソザイムの中でも、特に気管支平滑筋および炎症細胞に多く存在するIV型に対して特異的に阻害作用を有する薬剤の開発が望まれている。

【0005】また、PDE IVは中枢組織、脂肪組織にも多く存在する。前者においてPDE IVの阻害は神経細胞内のcAMP濃度を上昇させ、抗うつ作用や学習・記憶能力の改善作用を導く。さらに、脂肪細胞においてはPDE IV阻害作用により脂肪の分解が促進される。

【0006】本発明者らはかかる知見を踏まえ、鋭意PDE IV抑制物質の探索を行った結果、後述する一連の1, 8-ナフチリジン誘導体がPDE阻害作用、しかもPDE IVに対して顕著な抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。また、これらの化合物には、モルモット摘出気管標本の種々の収縮物質(ヒスタミン、ロイコトリエンD₄)による収縮を抑制する作用、ラット好中球の活性化の抑制作用、卵白アルブミンで予め感作した麻酔モルモットにおいて卵白アルブミンの再投与によって惹起された気道収縮の抑制作用なども見出された。

【0007】したがって、これら化合物は気管支喘息症、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、各種炎症、肥満症および心不全症をはじめとする種々の呼吸器系疾患、炎症性疾患、中枢系疾患、循環器系疾患等の予防および治療に有効であると考えられる。

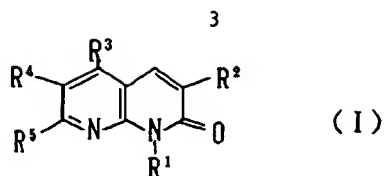
【0008】これら1, 8-ナフチリジン誘導体は特開平4-234389号公報、特開平5-25171号公報、特開平5-25172号公報およびジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー、213巻、405~417頁(1981年)において開示されている物質であるが、これらが選択的なPDE IV阻害作用を有し、抗喘息作用を有することはこれまで全く知られていなかった。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(1)

【0010】

【化2】



【0011】(式中、R¹ は水素原子、置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基；R² は水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基；R³, R⁴ および R⁵ はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基を示す。) で表される物質またはその医薬的に許容される塩を含有する選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤を提供するものである。

【0012】本明細書中、アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、sec-ヘキシル基、tert-ヘキシル基などが挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、ブテニル基およびペンテニル基等が挙げられる。

【0013】さらに、これらアルキル基、アルケニル基

4





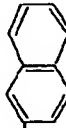
は別の置換基で置換されていてもよく、この場合の置換基としてはハロゲン原子、シクロアルキル基、水酸基、アセトキシ基、アルコキシ基、オキシ基またはハロゲン原子等で置換されていてもよいアリール基が挙げられる。ここで、シクロアルキル基としては、シクロプロピル基およびシクロブチル基等が挙げられる。アリール基としてはフェニル基およびナフチル基等が挙げられる。アルコキシ基は、前述したアルキル基より誘導されるアルコキシ基を意味するが、中でもメトキシ基が最も好ましい。

【0014】本発明に用いる1, 8-ナフチリジン誘導体の具体例を第1表(その1, その2)に例示するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、選択的にホスホジエステラーゼIV阻害作用を有するものは本発明に含まれる。本発明の一般式(I)で表される化合物は通常の方法により合成され、例えば特開平4-234389号公報、同5-25171号公報、同5-25172号公報に記載の方法により製造することができる。なお、1, 8-ナフチリジン誘導体の医薬的に許容される塩とは、例えば塩酸塩、酢酸塩、フマル酸塩などがある。

【0015】

〔表1〕

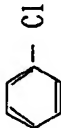
第 1 表 (その1)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	 - CH ₂ -	H	H	H	H
2	- CH ₂ - CH = CH ₂	H	H	H	H
3	 - CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	H
4	 - CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	H
5	 - CH ₂ -	H	H	H	H
6	- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H
7	- CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H
8	- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H
9	 - CH ₂ -	- CH ₃	H	H	H
10	- (CH ₂) ₃ - O - COCH ₃	- CH ₃	H	H	H

【0016】

【表2】

第 1 表 (その2)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
11	- CH ₃	- CH ₂ - CH(OH)CH ₃	H	H	H
12	- CH ₃	- CH ₂ - CO - CH ₃	H	H	H
13	- CH ₃	H	H	- CH ₃	H
14	- CH ₃	H	H	H	- CH ₃
15	- CH ₃ CH ₂ CH ₂ - Cl	- CH ₃	H	H	H
16	- CH ₂ CH ₂ - 	H	H	H	H
17	- CH ₂ - CF ₃	- CH ₃	H	H	H
18	H	H	- CH ₃	H	- CH ₃
19	- CH ₃	H	- CH ₃	H	- CH ₃
20	- CH ₃	- (CH ₂) ₄ - O - CO - CH ₃	H	H	H
21	- CH ₃	- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H

【0017】本発明により、1, 8-ナフチリジン誘導体を前述の疾患の予防および治療を目的として投与する場合、投与量、投与方法は1, 8-ナフチリジン誘導体の種類、投与対象、症状などによって異なる。例えばその投与剤形としては、散剤、カプセル剤、シロップ剤などとして投与しても良いし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤、エアロゾルなどとして投与しても良い。投与量は症状の程度、患者の年齢、疾患の種類、既往歴などによって著しく異なるが、通常は一日あたり約0.01~200mg/kg、好ましくは0.05~50mg/kg、より好ましくは0.1~10mg/kgの割合で一日1~数回に分けて投与する。

【0018】製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、当

該技術分野における常法にしたがって製造できる。すなわち、経口的固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤および必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤などを加えた後、常法にしたがって錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【0019】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロ

ース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられる。

【0020】滑沢剤としては、例えばステリアン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。着色剤としては、医薬品への添加が許可されているものが用いられる。矯味、矯臭剤としては、例えばココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などが用いられている。

【0021】これらの錠剤、顆粒剤に糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを施すことは何ら差し支えない。注射剤を調製する場合には、必要に応じて主薬にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

【0022】

【実施例】以下に、本発明を実施例により詳しく説明する。本発明の1, 8-ナフチリジン誘導体は気管支喘息症の効果的な予防・治療薬であり、安全性も非常に高いことを以下に実施例を示して具体的に説明する。なお、実施例で用いた化合物（被検物質）の番号は、前記第1*

第2表

投与群	PDE IV 阻害 (%)	IC ₅₀ (μM)
化合物 1	40	>30
2	38	>30
3	34	>30
4	63	1.4
5	51	2.8
6	59	2.0
7	73	3.6
8	53	2.1
9	74	9.0
10	50	3.5
11	68	1.1
12	65	1.6
13	30	>30
14	42	>30
15	61	9.3
16	38	>30
17	61	1.5
18	31	>30
19	37	>30
20	79	4.2
21	70	4.6

【0026】実施例2

モルモット摘出気管標本のヒスタミンあるいはロイコトリエンD、誘発収縮に対する抑制作用

（方法）ハートレー系モルモットを頭部打撲で失神させ、脱血致死せしめた後、気管を摘出し、常法にしたがってリング状標本を作成した。標本は37℃に保温し、95%O₂、-5%CO₂混合ガスを通気した10mlの

*表に示したものと対応している。

【0023】実施例1

1, 8-ナフチリジン誘導体のPDE 阻害作用

（方法）酵素源としてブタ心室筋のホモジネートの遠心上清をオルト-（ジエチルアミノエチル）-セルロース-クロマトグラフィーにてアイソザイムに分離したものをを用いた。各アイソザイムはそれぞれの活性調節剤との反応により確認した。基質として〔³H〕-cAMPを用い、5'-ヌクレオチダーゼ存在下で反応を行った。被験物質はジメチルスルホキシドに溶解して反応液に添加した。PDE により生じた〔³H〕-5'-AMPは5'-ヌクレオチダーゼにより〔³H〕-アデノシンに分解した。陰イオン交換樹脂を添加して未反応の〔³H〕-cAMPを吸着させ反応を停止した。上清の〔³H〕-アデノシンの放射活性を測定し、PDE 阻害作用を算出した。

【0024】（実験成績）成績を第2表に示す。表から明らかなように、いずれの化合物もPDE IVを選択的に阻害した。

【0025】

【表3】

クレブス・リンガー液中に懸垂し、等張性張力を測定した。ヒスタミン（3μM）あるいはロイコトリエンD、（1nM）で標本を収縮させ、反応が安定した時点でジメチルスルホキシドに溶解した被験物質をタイロード液中に投与した。収縮前の基線を弛緩率100%として弛緩率を算出した。

【0027】（実験成績）成績を第3表に示す。表から

明らかなように、濃度10 μ Mにおいて、ヒスタミン誘
発収縮を50%以上抑制した被験物質は14/25点で
あり、ロイコトリエンD、誘発収縮を50%以上抑制し*

*たものは13/25点であった。
【0028】
【表4】

第 3 表

投与群	濃 度 (μ M)	収縮抑制 (%)	
		ヒスタミン	ロイコトリエン
化合物	1	11	—
	3	21	—
	4	80	93
	5	42	—
	6	100	—
	1	57	100
	7	100	—
	1	87	—
	0.1	47	100
	8	90	80
	1	22	67
	9	34	—
	10	79	—
	1	39	100
	0.1	6	45
	11	79	100
	1	10	65
	12	45	—
	13	44	—
	14	4	—
	15	91	100
	0.1	64	98
	0.01	10	35
	16	8	—
	17	98	100
	1	48	100
	18	46	—
	19	11	—
	20	100	96
	1	—	69
	21	100	100
	1	21	85

—は試験例なしを示す。

【0029】実施例3

モルモット摘出肺標本のメタコリン誘発収縮に対する抑制作用

(方法) ハートレー系モルモットを頭部打撲で失神させ、脱血致死せしめた後、肺を摘出し、常法にしたがって標本を作成した。気管に挿入したカニユーレより37℃に保温した生理食塩液を灌流し、流量を測定した。また、メタコリン(50ng/ml)を灌流して収縮反応

を惹起させた後、被験物質を投与して抑制作用を観察した。

40 【0030】(実験成績) 成績を第4表に示す。ここで試験した被験物質はいずれも30 μ Mで強力なメタコリン収縮抑制作用を示し、最小有効濃度(MIC)は10 μ Mであった。

【0031】

【表5】

第 4 表

投与群	抑 制 活 性	
	抑制% (30 μ M)	MIC (μ M)
化合物 13	92	10
14	100	10

MICは最小有効濃度を示す。

【0032】実施例4

1, 8-ナフチリジン誘導体のラット好中球の活性化抑制作用

(方法) ハートレー系モルモットの腹腔内にグリコーゲンを投与し、4時間後に腹水を回収した。遠心により得た好中球をformyl- γ -methionyl- γ -leucyl- γ -phenylalanine(fMLP)で刺激し、発生した活性酸素の励起エネルギーが基底状態に戻る時の発光をルシゲニンで増*

*幅して測定した。被験物質はジメチルスルホキシドで溶解し、fMLP刺激時に添加した。

【0033】(実験成績)成績を第5表に示す。表から明らかなように、濃度100 μ Mにおいて好中球の活性化を30%以上抑制した被験物質は9/13点であった。

【0034】

【表6】

第 5 表

投与群	活性化抑制 (%)	
	100 μ M	10 μ M
化合物 4	32.8	—
7	56.0	3.7
8	39.2	3.8
9	16.6	—
10	40.1	18.9
11	35.7	—
12	31.2	—
13	39.7	8.2
21	35.6	—

—は試験例なしを示す。

【0035】実施例5

感作モルモットにおける抗原誘発気道収縮に対する1, 8-ナフチリジン誘導体の抑制作用

(方法) ハートレー系モルモットを卵白アルブミンで抗原感作し、その14日以降に実験に使用した。モルモットをベントバルビタールナトリウムで麻酔後、気管に三方カニューレを挿入し、人工呼吸を施した。気道抵抗を※40

※Konzett-Rossler 法変法により測定した。頸静脈にもカニューレを挿入し、抗原の投与を行った。被験物質はいずれも10mg/kgの投与量とし、抗原投与の2分前に頸静脈より投与した。

(実験成績)成績を第6表に示す。

【0036】

【表7】

第 6 表

投与群	気道収縮抑制 (%)	
	(10mg/kg i.v.)	
化合物 7	83.14	
9	99.59	
11	93.87	
21	91.32	

【0037】実施例6

1, 8-ナフチリジン誘導体のマウスにおける急性毒性（方法）6～8週令のICR系マウスを1群3～7匹として、一晚の絶食後、実験に用いた。溶媒（0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液）または被験物質を溶解もしくは懸濁した溶媒を0.1ml/10g体重でマウスに経口投与し、動物の生死を投与後72時間観察した。なお、被験物質はいずれも300mg/kgの投与*

*量とした。

【0038】（実験成績）成績を第7表に示す。ここで試験した被験物質はいずれも300mg/kgの投与量で急性毒性試験において陰性であった。この結果から、50%致死経口投与量（LD₅₀値）は300mg/kg以上と判断された。

【0039】

【表8】

第7表

投与群	投与動物数	死亡数
化合物 7 13	7 7	0 1

【0040】

【発明の効果】本発明の一般式（I）で表される化合物はホスホジエステラーゼの活性化を阻害するので、細胞内のcAMPあるいはcGMPの濃度を上昇させ、抗喘息作用、強心作用、抗うつ作用、抗痴呆作用、抗炎症作用、抗肥※20

※満作用などの種々の薬理作用をもたらす。したがって、気管支喘息症、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、各種炎症、肥満症および心不全などの予防・治療薬として有効である

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁸

A61K 31/435

識別記号

ACB

ACD

ACN

AED

弁内整理番号

9454-4C

F I

技術表示箇所

(72)発明者 雲中 恭裕

静岡県焼津市岡当目10番地 サッポロビール株式会社医薬開発研究所内

(72)発明者 長谷 岳真

静岡県焼津市岡当目10番地 サッポロビール株式会社医薬開発研究所内